Über die Bromierung des Chinotoxins.

Ludwig Reiss.

Über die
Bromierung des Chinotoxins.

Von der

K. Technischen Hochschule zu München

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Technischen Wissenschaften

(Doktor-Ingenieurs)

genehmigte Dissertation.

ACAD.
LUDO.BAT.
BIBL.

Vorgelegt von

Diplom-Ingenieur **Ludwig Reiss**

aus Bayreuth.

Referent:
Prof. Dr. A. Lipp.

Korreferent:
Prof. Dr. W. Muthmann.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1911.

BAYREUTH 1911.
Druck von Lorenz Ellwanger vorm. Th. Burger.

Meinen lieben Eltern

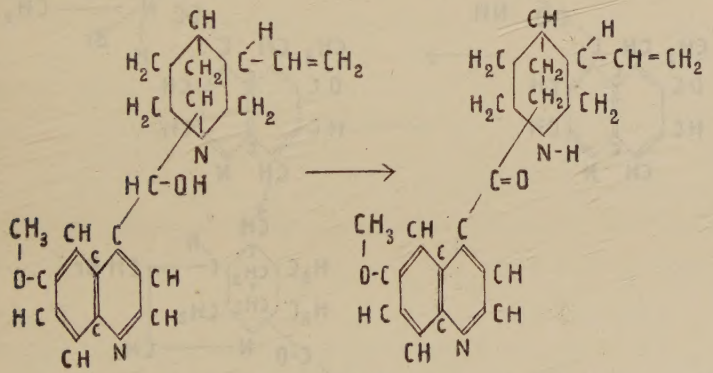
in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im organisch-chemischen Laboratorium der K. technischen Hochschule in München ausgeführt.

Es sei mir gestattet auch an dieser Stelle dem Vorstande des organisch-chemischen Laboratoriums, Herrn Professor Dr. A. Lipp für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen und Interesse meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Besonders danke ich noch Herrn Professor Dr. G. Rohde, der diese Arbeit anregte und mir bei der Ausführung mit stets bereiter Liebenswürdigkeit zur Seite stand.

Einleitung.

Ähnlich wie das Cinchonin in das Cinchotoxin übergeht,[1]) wenn man es mit der doppelten Menge 50%iger Essigsäure 30—34 Stunden im Schwefelsäurebad am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, so bildet sich unter denselben Bedingungen aus dem Chinin das Chinotoxin. Diese Umwandlung vollzieht sich unter Lösung einer Kohlenstickstoffbindung und Übergang der sekundären Alkoholgruppe in eine Ketongruppe, während aus dem tertiären Stickstoff durch Anlagerung von Wasserstoff eine Imidogruppe entsteht.[2]) Der Prozess wird durch das folgende Schema zum Ausdruck gebracht:



Um den Nachweis zu führen, dass die Vinylgruppe bei dieser Umlagerung nicht in Mitleidenschaft gezogen wird, hat König[3]) den Versuch gemacht, das Cinchotoxin nach Analogie der Bromierung des Cinchonins durch Comstock

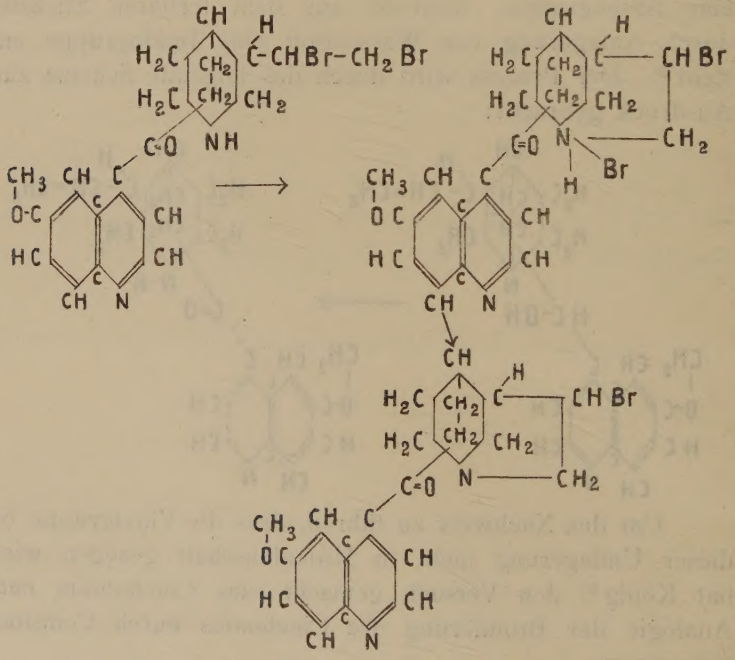
[1]) Ber. 27, 1187.

[2]) W. v. Miller u. Rohde: Ber. 27, 1187 u. 1278, sowie Rohde und Antonaz, Ber. 40, 2, 2329 und Rabe, Ber. 44, 824.

[3]) König. Dissert. Seite 34, 1902. Technische Hochschule München.

und Königs[1]) in ein Dibromid überzuführen, ohne indessen die dabei entstehenden Produkte deuten zu können.

Bartz hat nun den Verlauf der Bromierung des Cinchotoxins näher untersucht und gefunden, dass bei der Bromierung des Cinchotoxins in bromwasserstoffsaurer Lösung 2 isomere Salze entstehen, die als doppeltbromwasserstoffsaure Salze des Cinchotoxindibromids aufzufassen sind[2]) und von denen das eine bei 120°, das andere bei 129° schmilzt. Aus diesen Salzen erhielt Bartz durch Abspaltung mit Natronlauge zwei ebenfalls isomere Basen, die aber auffallenderweise keine Iminogruppe mehr enthielten, sondern tertiär waren. Hieraus schloss Bartz, dass die aus den Salzen freigemachten zunächst sekundären Basen durch „innere Alkylierung" nach dem Schema:



in tertiäre Basen übergegangen seien.

[1]) Ber. 19, 2853 (1886).

[2]) Bartz. Dissert. 1909. Technische Hochschule München.

Derartige „innere Alkylierungen“ sind schon öfters beobachtet worden, so bei der Einwirkung von HBr und HJ auf Monomethylol-α-Pikolin, bezw. HBr auf Dimethylol-α-Pikolin,[1]) sodann bei der Umwandlung halogenhaltiger monocyklischer Tropinbasen in bicylische Tropanmethylammoniumsalze[2]) und bei der Bildung von β-Äthylchinuclidin und Chinuclidin ausgehend vom α-Monomethlolhexahydro-β-collidin,[3]) bezw. vom γ-Pipecolylalkin.[4])

Alle diese „inneren Alkylierungen“ erfolgen aber von einer α- oder γ-Stellung aus, während die von Bartz beobachtete Umwandlung, wenn sie richtig gedeutet ist, eine „innere Alkylierung“ von einer β-Stellung aus sein würde.

Aus Analogiegründen müsste man bei der Bromierung des Chinotoxins auf ähnliche Erscheinungen treffen.

Ich habe es daher unternommen, den Verlauf der Bromierung des Chinotoxins zu untersuchen und die Basen zu studieren, die bei der Zersetzung der primär entstehenden Salze gebildet werden.

---

[1]) K. Löffler: Ber. 37, I. 161 (1904) und F. Söllner: Diss. 1909. Techn. Hochschule München.

[2]) Willstätter: Annalen 317, 307. Ber. 34, I. 138 (1901).

[3]) Königs: Ber. 37, III. 3245 (1904).

[4]) Löffler: Ber. 42, I. 126.

Spezieller Teil.

I.

Darstellung des Chinotoxins.

Da die Darstellung des Chinotoxins nach dem von W. v. Miller und Rohde aufgefundenem Verfahren sehr langsam verläuft[1]), da ferner bei der Gewinnung nach Pasteur, der das Chinicin[2]) durch Schmelzen des mit wenig Wasser versetzten trockenen Chininbisulfats erhielt, infolge der dazu notwendigen Temperaturen von 160° und darüber leicht vollständige Zersetzung des gebildeten Chinicinbisulfates eintreten kann, so verfuhr ich wie früher schon Hesse.[3])

100 gr Chinin wurden in der theoretischen Menge mässig verdünnter Schwefelsäure aufgelöst und die so erhaltene Lösung von Chininbisulfat in einer Schale bis zur Bildung einer Krystallhaut eingedampft. Die ganze Masse wurde nun in einen Erlmeyerkolben von möglichst grosser Basis übergefüllt und unter fortgesetztem Absaugen der Wasserdämpfe im Ölbade auf ungefähr 140° erhitzt. Das zunächst zu einem Krystallkuchen erstarrende Chininbisulfat schmolz nach kurzer Zeit zu einer braunen Masse und ging

[1]) Ber. 27, 1187.

[2]) Dass das von Pasteur erhaltene Chinicin mit dem von W. v. Miller und Rohde erhaltenen Chinotoxin identisch ist, wurde von Fussenegger (Diss. 1900. Techn. Hochschule München) festgestellt, ähnlich wie W. v. Miller und Rohde nachgewiesen haben, dass vollständige Identität zwischen dem Cinchotoxin und dem nach Pasteur durch Schmelzen von Cinchoninbisulfat gewonnenen Cinchonicin besteht. Einige von W. v. Miller und Rohde beobachtete Differenzen in der krystallographischen Ausbildung von Cinchotoxin und Cinchonicin (Ber. 28, 1058, 1071) beruhen auf gelegentlich hervortretender Dimorphie beider Substanzen.

[3]) Hesse: Annalen 178, 245.

dabei in das isomere Chinicinbisulfat über. Nach 1—2stündigem Schmelzen war die Umwandlung vollendet. Das mit Wasser in Lösung gebrachte Reaktionsprodukt zersetzte ich mit überschüssiger Natronlauge und isolierte so die freie Base, die sich ölig abschied.

Dieselbe wurde nun mit Äther aufgenommen und an Oxalsäure gebunden. Das nach dem Neutralisieren mit Ammoniak auskrystallisierende neutrale Chinicinoxalat wurde durch Umkrystallisieren aus siedendem Chloroform und kochendem 96%igen Alkohol gereinigt und darauf mit Natronlauge zersetzt. Die abgeschiedene, auch jetzt noch ein bräunliches Öl bildende Base wurde mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung sorgfältig mit Stangenkali getrocknet und der Äther abdestilliert. Das Chinotoxin hinterbleibt dann als gelblicher Syrup, der bei längerem Stehen dicker wird, und nach früherer Beobachtung[1]) sogar die Beschaffenheit eines völlig festen Harzes annehmen kann.

Bromierung.

Da die gewöhnliche Art der Bromierung mit Chloroform oder Eisessig als Lösungsmittel sich beim Cinchotoxin als wenig vorteilhaft erweist und König und Bartz die günstigsten Resultate in bromwasserstoffsaurer Lösung erhalten hatten, so nahm ich die Bromierung des Chinotoxins[2]) wie Bartz vor.

4,9 gr Brom wurden in 7 gr 48%iger Bromwasserstoffsäure und 10 gr Wasser gelöst und unter fortgesetztem Schütteln und guter Kühlung tropfenweise zu einer Lösung von 10 gr Chinotoxin in 10,2 gr 48%iger und mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnter Bromwasserstoffsäure gegeben. Das Brom wurde hierbei momentan unter Abscheidung harziger Massen von Perbromid aufgenommen, die beim Schütteln anfangs wieder leicht in Lösung gingen. In dem Masse jedoch wie mehr Brom zugegeben wurde, vollzog

[1]) Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. G. Rohde, München.
[2]) Bartz: Diss. 1909. Technische Hochschule München.

sich die Lösung immer schwieriger. Um dieselbe zu begünstigen und dadurch den Prozess zu beschleunigen, setzte ich portionsweise Alkohol zu, der wie schon Bartz festgestellt hat, von günstigem Einfluss ist. Chloroform und Äther fand ich weniger geeignet. Nachdem ich ungefähr $^1/_3$ des Broms zugegeben hatte, begann die Ausscheidung eines gelben, krystallisierten Körpers, der sich allmählich so vermehrte, dass die ganze Masse zu einem Brei erstarrte. Im weiteren Verlauf lösten sich dann auch die Perbromide und nach beiläufig 6 Stunden war der Prozess beendet. Das Ganze blieb nun in einer Kältemischung noch 2 Tage stehen, wobei der Krystallbrei noch dichter wurde.

Die Ausbeute an krystallisiertem Produkt betrug 4 gr. Es zeigte roh einen Schmelzpunkt von 173—175° und war in Wasser mässig, in Alkohol sehr leicht und in Äther unlöslich. Unter dem Mikroskop betrachtet erwies es sich als ein Gemisch zweier Körper, von denen der eine in wetzsteinförmigen Gebilden, der andere in Nadeln krystallisierte. Durch wiederholtes fraktioniertes Umkrystallisieren aus Wasser gelang es die beiden Substanzen zu trennen und rein zu erhalten. Die eine schmolz bei 162° und bestand aus den erwähnten wetzsteinförmigen Gebilden, die andere schmolz bei 156° und krystallisierte wiederum in Nadeln. Von ersterer erhielt ich 2, von der anderen 1 gr. — Aus der Mutterlauge wurde der Alkohol bei einer 30° nicht überschreitenden Temperatur im Vacuum abdestilliert und die zurückgebliebene wässrige Lösung über Nacht stehen gelassen. Hierbei schieden sich noch weitere 8 gr eines hellgelben krystallisierten Körpers ab, der bei 82—85° schmolz und sich beim Betrachten unter dem Mikroskop als ein Gemisch der wetzsteinförmigen und nadelförmigen Krystalle erwies.

Dieses Gemisch wurde auf die oben angegebene Weise durch Umkrystallisieren aus Wasser getrennt und dabei 3 gr Substanz vom Schmelzpunkt 162° und 3 gr vom Schmelzpunkt 156° erhalten.

Auf Grund der Bildungsweise dieser Körper mussten dieselben Salze darstellen. Hiefür sprach auch ihre Löslich-

keit in Wasser, ihre Unlöslichkeit in Äther und die Abscheidung von Bromsilber beim Versetzen ihrer wässrigen, mit etwas Salpetersäure angesäuerten Lösungen mit Silbernitrat.

Die Gesamtausbeute an krystallisiertem Produkt war gut; sie betrug 60% der Theorie.

Da somit die Bromierung in der angegebenen Weise günstige Resultate lieferte, so begann ich mit einer Bromierung in grösserem Maßstabe.

Unter Zugrundelegung der früheren Mengenverhältnisse kamen zur Anwendung: 70 gr Chinotoxin, gelöst in 71.4 gr 48%iger Bromwasserstoffsäure und 70 gr Wasser, und 34.57 gr Brom, gelöst in 48,3 gr Bromwasserstoffsäure und 64 gr Wasser.

Auch diesmal schieden sich alsbald harzige Massen von Perbromid aus, deren Menge immer mehr zunahm und die sich immer schwerer lösten. Ich gab daher wiederum kleine Mengen Alkohol zu, wodurch, wie schon oben erwähnt wurde, die Bromierung wesentlich beschleunigt wird. Nach mehrwöchigem Schütteln war alles Perbromid aufgelöst und nur mehr ein gelblicher Krystallbrei vorhanden. Um eine möglichst reichliche Krystallabscheidung zu erzielen, liess ich das Reaktionsgemisch noch 3 Tage in einer Kältemischung stehen. Im ganzen wurden so 50 gr des Mischproduktes erhalten. Dasselbe schmolz unscharf von 94– 97°. Ich ging nun daran, das Gemisch zu zerlegen, was nur durch sehr häufiges fraktioniertes Umkrystallisieren aus Wasser erreicht werden konnte. Die vollständige Trennung ist sehr schwer.

Beim Umkrystallisieren vermied ich bei der Lösung des Salzgemisches eine höhere als Wasserbadtemperatur und gab stets einige Tropfen Bromwasserstoffsäure zu, da Bartz beobachtet hatte, dass bei wiederholtem Umkrystallisieren der doppeltbromwasserstoffsauren Salze des Cinchotoxindibromids Bromwasserstoffsäure abgespalten wird.

Nach schliesslich erfolgter Trennung der Salze ergaben sich 19 gr vom Schmelzpunkt 156° und 22 gr vom Schmelz-

punkt 162°. Aus der Mutterlauge der Bromierungsflüssigkeit schieden sich nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vacuum bei niederer Temperatur noch weitere 60 gr des Salzgemisches aus, das getrennt, 33 gr vom Schmelzpunkt 156° und 12 gr vom Schmelzpunkt 162° ergab.

Im Ganzen waren 110 gr Mischprodukt gebildet worden, das nach erfolgter Trennung 52 gr vom Schmelzpunkt 156° und 34 gr vom Schmelzpunkt 162° gab. Die Ausbeute entsprach somit unter der Annahme der Bildung von doppeltbromwasserstoffsaurem Chinotoxindibromid 78.81 % der Theorie.

Der Rest musste in der Mutterlauge enthalten sein. Es gelang jedoch nicht aus dieser Endmutterlauge kristallisierte Körper zu erhalten, weder in Form von Salzen noch in Form von Basen, trotzdem zahlreiche diesbezügliche Versuche gemacht wurden. Da die Lauge zur Zeit der Verarbeitung schon einige Monate alt war, halte ich es für möglich, dass sie inzwischen eine Veränderung erlitten hatte.

Ich wendete mich nun zuerst den beiden Salzen zu. In der Folge sei das Salz vom Schmelzpunkt 162° (die wetzsteinförmigen Gebilde) mit Salz A, das Salz vom Schmelzpunkt 156° (die nadeligen Formen) mit Salz B bezeichnet.

Um den Wassergehalt der Salze zu bestimmen, erhizte ich dieselben im Toluolbad bis zur Gewichtskonstanz auf 104°. Dabei ging die hellgelbe Farbe der Salze in ein dunkleres Gelb über.

0,3800 gr Salz A verloren im Toluolbad auf 105° erhitzt: 0,0199 gr Wasser = 5.24 %.

0,2420 gr Salz B verloren unter denselben Bedingungen 0,0128 gr Wasser = 5.28 %.

Bei längerem Liegen nahmen die entwässerten Salze wieder Wasser auf, sodass schliesslich der ursprüngliche Wassergehalt wieder vorhanden war. Auch die Farbe ging wieder in das ursprüngliche Hellgelb über.

Meine nächste Aufgabe war nun, die Salze zu analysieren, und zwar benützte ich zu diesem Zweck die entwässerten Salze.

Analyse des Salzes vom S.P. 162°.

0,0986 gr Substanz lieferten 0,1388 gr CO_2 und 0,0370 gr H_2O.
0,0900 gr Substanz lieferten 0,1231 gr CO_2 und 0,0302 gr H_2O.
0,1008 gr Substanz lieferten 3.72 ccm N bei 20.5° und 714 mm.
0,1229 gr Substanz lieferten 4.84 ccm N bei 20.0° und 714.5 mm.
0,2021 gr Substanz lieferten 0,1753 gr AgBr.
0,1550 gr Substanz lieferten 0,1333 gr AgBr.

Gefunden:	C%	37.32	37.30
	H%	4.20	3.75
	N%	4.05	4.28
	Br%	49.58	49.42

Analyse des Salzes vom S.P. 156°.

0,1248 gr Substanz lieferten 0,1695 gr CO_2 und 0,0446 gr H_2O.
0,1040 gr Substanz lieferten 0,1419 gr CO_2 und 0,0354 gr H_2O.
0,2100 gr Substanz lieferten 8.32 ccm N bei 21° und 715 mm.
0,1090 gr Substanz lieferten 4.1 ccm N bei 20.5° und 715 mm.
0,1600 gr Substanz lieferten 0,1374 gr AgBr.
0,1428 gr Substanz lieferten 0,1221 gr AgBr.

Gefunden:	C%	37.04	37.20
	H%	4.00	3.81
	N%	4.30	4.08
	Br%	49.34	49.40

Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2Br_2$. 2 HBr:

C%	37.15
H%	4.02
N%	4.33
Br%	49.53

Auf Grund der Ergebnisse dieser Analysen besitzen beide Salze die Zusammensetzung neutraler doppeltbromwasserstoffsaurer Salze des Chinotoxindibromids.

Nicht entwässert enthalten sie 2 Moleküle Wasser.

Gefunden: Salz A : 5.24% H_2O
Salz B : 5.28% H_2O

Berechnet: 5,07% H_2O.

Nachdem ich die neutralen Salze rein erhalten hatte, ging ich dazu über, durch Abspaltung der am Chinolinkern haftenden, weniger fest gebundenen Bromwasserstoffsäure die monobromwasserstoffsauren oder basischen Salze zu gewinnen.

Ich versuchte dies zuerst beim Salz A unter Benützung von Natriumacetat. Es fiel beim Versetzen der wässrigen Lösung des Salzes mit genanntem Reagenz ein braunes Öl aus, das jedoch nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Ebenso waren alle Versuche dies durch Umkrystallisieren zu erreichen, erfolglos.

Günstig gestaltete sich dagegen das Resultat bei Anwendung von Pyridin, das auch von Bartz[1]) mit Erfolg zu zu dem gleichen Zwecke benuzt worden war.

Pyridin fällte aus der wässrigen Lösung des Salzes A ein gelbliches Öl, das beim Reiben mit dem Glasstabe und schwachem Erhitzen auf dem Wasserbade rasch fest wurde. Der so erhaltene Körper war in Wasser sehr schwer, in Aceton und Äther unlöslich. Aus gewöhnlichem Alkohol liess er sich dagegen gut umkrystallisieren und schied sich dabei in schönen schwach gelben Säulen ab, die bei 225° schmolzen.

Die Analyse dieses Körpers ergab folgende Resultate:

0,1426 gr Substanz lieferten 0,2225 gr CO_2 und 0,0614 gr H_2O
0,1200 gr Substanz lieferten 0,1882 gr CO_2 und 0,0494 gr H_2O
0,1630 gr Substanz lieferten 7.6 ccm N bei 20° und 715 mm
0,1680 gr Substanz lieferten 0,1244 gr AgBr

Gefunden:			
	C %	42.55	42.77
	H %	4.82	4.61
	N %	5.08	
	Br %	42.53	

Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2Br_2$. HBr:

C %	42.47
H %	4.60
N %	4.95
Br %	42.47

[1]) Bartz. Diss. 1909. Technische Hochschule München.

Die Analyse passte also auf das basische Salz des Dibromchinotoxins.

Für die Salznatur dieses Körpers sprach seine, wenn auch schwere Löslichkeit in Wasser und die Ausscheidung von Bromsilber aus der wässrigen Lösung bei Zusatz von Silbernitrat.

Gibt man zu der salpetersauren Lösung des Produktes Silbernitrat, so fällt ebenfalls Bromsilber.

Ferner gelingt es dieses Salz in das zweifachbromwasserstoffsaure Salz zurückzuverwandeln; denn, wenn man es aus Bromwasserstoffsäure umkrystallisiert, so scheiden sich wieder schöne wetzsteinförmige Krystalle vom gleichen Aussehen wie Salz A aus. Auch der Schmelzpunkt stimmte vollständig überein.

Das basische Salz erhielt ich ferner, wie im analogen Falle Bartz[1]) durch wiederholtes Umkrystallisieren des Salzes A aus Wasser. Die gelben Krystalle gingen dabei in ein weisses Pulver über, das aus Alkohol umkrystallisiert bei 225° schmolz. Es scheint also, dass beim Erhitzen mit Wasser eine Dissoziation des neutralen Salzes in freie Bromwasserstoffsäure und basisches Salz stattfindet.

Das basische Salz vom Salz B konnte nicht in fester Form erhalten werden.

Mit Natriumacetat fiel ebenso wie bei Salz A ein braunes Öl aus, das nicht krystallisiert erhalten werden konnte.

Ebenso gelang es nicht, das basische Salz mit Hilfe von Pyridin zu bekommen. Gibt man zu der wässrigen Lösung des Salzes B Pyridin, so tritt zwar Entfärbung ein, ein Zeichen, dass eine Einwirkung stattfindet, eine Trübung oder Fällung konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Dies war, so betrüblich es anfangs erschien, ein grosser Gewinn, da auf diese Art eine Trennung der beiden Salze herbeigeführt werden kann.

Ich gab nun zu einer konzentrierten Lösung des Salzes B überschüssiges Pyridin und dampfte die Lösung zum Teil

[1]) Bartz. Diss. 1909. Technische Hochschule München.

ab. Es fiel ein dunkelbraunes, Äther unlösliches Öl aus, das auch bei längerem Stehen nicht erstarrte. Alle Versuche, dieses Öl fest zu bekommen, misslangen. Daher verzichtete ich darauf, dasselbe näher zu identifizieren.

Ebensowenig gelang es, das basische Salz durch wiederholtes Umkrystallisieren des neutralen Salzes aus Wasser zu erhalten.

Ich wendete mich nun der Frage zu, ob beim Zersetzen der Salze mittels Natronlauge wie beim Cinchotoxindibromid, statt der normalen sekundären Basen, solche von tertiärem Charakter gebildet werden.

Einwirkung von Natronlauge auf die Salze.

Salz A. Dasselbe wurde in Wasser gelöst und die heisse Lösung in überschüssige heisse Natronlauge[1]) eingerührt. Es fiel sofort ein fester weisser Körper aus, der aus Alkohol umkristallisiert in schönen grossen prismatischen Säulen erhalten wurde, die bei 174° schmolzen. Sie waren in Wasser sehr schwer, in Äther ziemlich schwer löslich. Aus Benzol oder Petroläther umkrystallisiert, zeigte das Produkt, wie das aus Alkohol krystallisierte, einen Schmelzpunkt von 174°.

Zu demselben Körper gelangte ich auch auf dem Umwege über das basische Salz.

Ich fällte die wässrige Lösung des Salzes A mit Pyridin und löste das so erhaltene basische Salz in Alkohol auf. Die alkoholische Lösung liess ich unter ständigem Schütteln in eine sehr verdünnte Lösung von heisser Natronlauge einfliessen. Es gelangte ein weisses Pulver zur Abscheidung, das aus Alkohol umkrystallisiert, weissgelbe Säulen vom

[1]) Die Umsetzung wurde mit heissen Lösungen vorgenommen, um zu verhüten, dass etwa neben der Base partiell ausgeschiedenes basisches Salz, das in Wasser sehr schwer löslich ist, der vollständigen Zersetzung entzogen wird. Später ergab sich jedoch, dass sich die Umsetzung auch in der Kälte vollständig vollzieht. Einen Einfluss auf die Natur der abgeschiedenen Base hat die Abscheidung in der Hitze nicht.

Schmelzpunkt 174° darstellte. Der so erhaltene Körper erwies sich also identisch mit dem direkt durch Fällen mit Natronlauge erhaltenen Produkte.

Salz B. Die Gewinnung der Base aus diesem Salze geschah ebenfalls durch Einfliessenlassen der wässrigen Lösung des Salzes in heisse Natronlauge. Dabei schied sich ein hellgelbes Öl ab, das in Alkohol und Aceton leicht löslich war. Die Überführung desselben in eine feste, krystallisierte Form machte grosse Schwierigkeiten. Schliesslich gelang es, das Öl fest zu bekommen, indem ich dasselbe in Äther löste, die ätherische Lösung mit Stangenkali gut trocknete und einen Teil des Äthers abdestillierte. Die Base krystallisierte, sobald die ätherische Lösung eine gewisse Konzentration erreicht hatte, in dicken, schwachgelben Nadeln aus. Ab und zu schied sich die Base schon beim blossen Trocknen der ätherischen Lösung ab.

Auffallend war, dass mitunter die ölig abgeschiedene Base in Äther sehr schwer, bisweilen dagegen leicht löslich war. Auch kam es vor, dass die ölige Base, nachdem sie einige Tage unter der alkalischen Flüssigkeit gestanden hatte, beim blossen Übergiessen mit Äther zum grössten Teil fest wurde, während ein Teil in Lösung ging und sich nach dem Trocknen der ätherischen Lösung in Form von Nadeln abschied. Wodurch diese Unterschiede bedingt sind, habe ich vorläufig nicht feststellen können. Vielleicht spielt dabei eine Hydratbildung — abhängig von der Konzentration der angewandten Natronlauge — eine Rolle.

Der feste Rückstand bildete, aus Benzol und Ligroin umkrystallisiert, ebenfalls weissgelbe Nadeln.

Sämtliche so erhaltenen Produkte zeigten einen konstanten Schmelzpunkt von 110°.

Analyse der Base vom S.P. 174°.

0,2000 gr Substanz lieferten 0,4364 gr CO_2 und 0,1073 gr H_2O.
0,1624 gr Substanz lieferten 0,3537 gr CO_2 und 0,0876 gr H_2O.
0,2100 gr Substanz lieferten 13.55 ccm N bei 21° und 714 mm.
0,1846 gr Substanz lieferten 0,0868 gr AgBr.

Gefunden:	C%	59.51	59.40
	H%	6.00	6.03
	N%	6.99	
	Br%	20.01	

Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2Br$:

C%	59.35
H%	5.94
N%	6.93
Br%	19.8

Analyse der Base vom S.P. 110°.

0,2110 gr Substanz lieferten 0,4611 gr CO_2 und 0,1114 gr H_2O.
0,2240 gr Substanz lieferten 0,4882 gr CO_2 und 0,1222 gr H_2O.
0,1800 gr Substanz lieferten 11.78 ccm N bei 20° und 715 mm.
0,2000 gr Substanz lieferten 0,0922 gr AgBr.

Gefunden:	C%	59.50	59.44
	H%	5.91	6.10
	N%	7.10	
	Br%	19.62	

Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2Br$:

C%	59.35
H%	5.94
N%	6.93
Br%	19.8

Die Analysen zeigen somit, dass beide Basen dieselbe Zusammensetzung aufweisen.

Zu erwähnen ist noch, dass es gelang, die Base vom Schmelzpunkt 110° in Form schön ausgebildeter, 4seitiger Pyramiden zu erhalten, als ich der ätherischen Lösung der Base einige Tropfen trockenes Pyridin zusetzte. Die Pyramiden schmolzen bei 108°.

Von beiden Basen wurden zunächst einige Salze hergestellt.

Salze der Base vom S.P. 174°.

Das pikrinsaure Salz erhielt ich durch Versetzen der alkoholischen Lösung der Base mit einer ebenfalls alkoholischen Lösung von Pikrinsäure als flockigen, hellgelben Niederschlag. Aus Wasser umkrystallisiert, stellte das Pikrat hellgelbe Säulen vom Schmelzpunkt 198° dar.

Das Platindoppelsalz fällt beim Versetzen der salzsauren Lösung der Base mit Platinchlorid als eidottergelbes Pulver aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bildete es gelbe Plättchen, die sich von 200° ab braun färbten und bei 300° noch nicht schmolzen.

Das oxalsaure Salz entsteht, wenn man Base in einer wässrigen Lösung der äquivalenten Menge Oxalsäure auflöst und die Lösung stehen lässt. Es krystallisiert in weissen Nadeln.

Das bromwasserstoffsaure Salz bildet sich in Form schöner gelber Täfelchen beim Stehenlassen einer Lösung der Base in Bromwasserstoffsäure. Schmelzpunkt 115°. Man hätte erwarten sollen, dass es den Schmelzpunkt des ursprünglichen bromwasserstoffsauren Salzes zeigte. Da dies nicht der Fall ist, darf gefolgert werden, dass nicht das bromwasserstoffsaure Salz der ursprünglichen Base vorliegt.

Salze der Base vom S.P. 110°.

Dieselben wurden in entsprechender Weise wie die vorigen dargestellt.

Das pikrinsaure Salz krystallisiert aus Alkohol in Form von 4seitigen, zu Büscheln vereinigten, flachen Säulen vom S.P. 180°.

Das Platindoppelsalz bildet aus heissem Wasser krystallisiert gelbe Warzen, die sich bei 180° dunkel färben und bei 300° ohne zu schmelzen schwarz werden.

Das oxalsaure Salz stellt weisse Nadeln dar.

Das bromwasserstoffsaure Salz krystallisiert aus bromwasserstoffsäurehaltigem Wasser in Form gelber Säulen vom Schmelzpunkt 156°.

Die Lösungen der Base in Schwefelsäure und Salzsäure hinterliessen beim Verdunsten ölige Körper, die nicht fest erhalten werden konnten.

Die Menge der noch vorhandenen Basen genügte nicht zu deren weiterer Charakterisierung. Ich machte daher noch eine zweite Bromierung in grösserem Masstabe.

Da jedoch die Bromierung in der angegebenen Weise sehr langsam verläuft, so stellte ich zunächst noch folgende Vorversuche an.

5 gr Chinotoxin wurden in 100 gr Alkohol[1]) gelöst und dazu die theoretische Menge Brom, gelöst in überschüssiger Bromwasserstoffsäure tropfenweise unter Eiskühlung und Schütteln allmählich zugefügt. Eine Ausscheidung von Perbromid trat hierbei nicht ein. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur schied sich nach kurzem Stehen aus der Flüssigkeit ein Öl ab, das nach weiterem zehntägigem Stehen zu einem gelben, krystallisierten Körper erstarrte, der als Salz A charakterisiert werden konnte. Aus der wässrigen Mutterlauge wurde durch Pyridin keine Fällung bewirkt; Natronlauge schied daraus ein braunes Öl ab, das trotz mannigfacher Versuche nicht fest erhalten werden konnte. Abgesehen davon, dass unter diesen Bedingungen keine Zeitersparnis erzielt wurde, konnte also auch die Base vom Schmelzpunkt 110° nicht erhalten werden — wenigstens nicht in reiner Form.

Ein zweiter Versuch wurde in Gegenwart von Eisessig vorgenommen.

5 gr Chinotoxin wurden in überschüssiger Bromwasserstoffsäure gelöst und nach Zugabe einer grösseren Menge Eisessig tropfenweise und unter Kühlung allmählich mit der entsprechenden Menge Brom versetzt. Dabei fand aber wider Erwarten Ausscheidung sehr schwer löslicher,

[1]) Die Anwendung von Alkohol als Lösungsmittel hatte den Zweck, die Perbromide in Lösung zu halten und dadurch die Umsetzung zu beschleunigen.

schmieriger Perbromide statt. Die Anwendung von Eisessig brachte also ebenfalls keine Vorteile.

Nunmehr unternahm ich die Bromierung in schwefelsaurer und in salzsaurer Lösung. Auch in diesen Fällen bildeten sich aber unlösliche Perbromide.

Schliesslich versuchte ich noch eine Bromierung in Äther ohne Anwendung von Bromwasserstoffsäure.

5 gr Chinotoxin wurden in Äther gelöst und dazu die theoretische Menge Brom, ebenfalls gelöst in Äther in der oben angegebenen Weise zugefügt. Schon bei Einwirkung des Bromdampfes schied sich ein fester, gelber Körper aus, der sich rasch vermehrte. Er erwies sich jedoch als Perbromid, sodass also auch durch die Anwendung von Äther nichts gewonnen wurde.

Somit stand vorläufig fest, dass die ursprüngliche Bromierung noch die besten Resultate ergibt. Ich verfuhr daher bei der folgenden Bromierung wie früher.

136 gr Chinotoxin wurden in 138 gr 48%iger Bromwasserstoffsäure gelöst und dazu eine Lösung von 66 gr Brom in 92 gr 48%iger Bromwasserstoffsäure und 182 gr Wasser in der bereits beschriebenen Weise zugegeben. Zur Beschleunigung der Umsetzung spannte ich die Flasche mit der Bromierungsflüssigkeit in eine Schüttelmaschine ein. Diesmal schied sich jedoch, nachdem ungefähr $^1/_3$ des Broms zugefügt war, aus unbekannten Ursachen kein krystallisierter Körper, sondern ein Öl ab. Nach mehrwöchigem Schütteln hatten sich die Perbromide gelöst und die Bromierung ihr Ende erreicht. Das Ganze liess ich in einer Kältemischung noch 8 Tage stehen, wobei der grösste Teil des Öles zu einer gelben, krystallinischen Masse erstarrte. Die wässrige Flüssigkeit wurde abgegossen und aus dem Gemisch von Öl und Krystallmasse das erstere durch kurzes Ausschütteln mit der gerade hinreichenden Menge Methylalkohol entfernt.

Auf diese Weise wurden 98 gr an krystallisiertem gelben Produkt vom Schmelzpunkt 170 –174° erhalten. Unter dem Mikroskop betrachtet, konnte man sowohl die

für Salz A charakteristischen, wetzsteinförmigen Gebilde als auch die nadelförmigen Gebilde des Salzes B wahrnehmen.

Da die früher angewandte Trennungsmethode durch wiederholtes, fraktioniertes Umkrystallisieren des Salzgemisches aus Wasser sehr zeitraubend ist, machte ich von dem bereits erwähnten Verhalten des Pyridins gegenüber den normalen Salzen Gebrauch.

85 gr des trockenen Mischproduktes der beiden isomeren doppeltbromwasserstoffsauren Salze wurden in Wasser gelöst und mit der entsprechenden Menge Pyridin in der Kälte versetzt. Es schied sich in reichlicher Menge unter starker Erwärmung ein hellgelbes Öl ab, das bei längerem Reiben mit dem Glasstabe und Erwärmen auf dem Wasserbade in einen krystallinischen, weissen Körper überging. Das Ganze liess ich dann noch etwa eine Stunde in einer Kältemischung stehen, saugte sodann auf der Nutsche ab, wusch mit etwas Wasser nach und trocknete auf dem Tonteller. Das so erhaltene Produkt zeigte schon roh den Schmelzpunkt 225° des basischen Salzes und war in Wasser sehr schwer löslich. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol wurde es in weissgelben Säulen vom Schmelzpunkt 225° erhalten. Ich löste dasselbe nun noch einmal in Alkohol auf, verdünnte stark und goss diese Lösung heiss unter Rühren allmählich in eine überschüssige, verdünnte heisse Lösung von Natronlauge. (Vergleiche Seite 18, Fussnote 1.)

Die Base fiel hierbei wie früher als fester weisser Körper aus, der bei 173° schmolz und durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol in den dafür charakteristischen gelbweissen Säulen vom Schmelzpunkt 174° erhalten wurde. Die Ausbeute an krystallisierter Base war gut; sie betrug 24 gr.

Die Pyridinmutterlauge wurde heiss in überschüssige, ebenfalls heisse Natronlauge eingetragen. Es fiel ein hellgelbes Öl aus, das mit Äther aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit festem Stangenkali und teilweisem Abdestillieren des Äthers, krystallisierte die Base in schönen hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 110° aus. Dieselben zeigten nach dem Umkrystallisieren

aus einer Mischung von Benzol und Ligroin einen konstanten Schmelzpunkt von 110°.

Wurde zu der ätherischen Lösung etwas Pyridin gegeben, so schieden sich, wie schon früher beobachtet, aber diesmal weniger schön, vierseitige Pyramiden aus. Schmelzpunkt 108°. Bei längerem Liegen gingen dieselben wieder in die gewöhnliche nadelförmige Krystallform über.

Im Ganzen wurden 26 gr Base vom Schmelzpunkt 110° erhalten.

Die Ausbeute an unmittelbar fest erhaltenem Produkt war im Vergleich zur ersten Bromierung in grossem Maßstabe wesentlich geringer. Die Hauptmasse des gebildeten Salzes musste unbedingt in der Mutterlauge enthalten sein. Um daher noch weitere Mengen an Salz zu gewinnen, destillierte ich den in der Mutterlauge enthaltenen Alkohol im Vakuum bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur ab. Nach längerem Stehen schieden sich dann aus der Lösung nach und nach noch weitere 30 gr festes Salz aus, das in bekannter Weise verarbeitet wurde.

Aus der Restmutterlauge konnten weitere Mengen von krystallisiertem bromwasserstoffsauren Salz nicht mehr erhalten werden, und ebensowenig gelang es, daraus Basen in fester Form zu erhalten.

Die Verarbeitung dieses Teiles werde ich an späterer Stelle besprechen.

II.

Im Vorhergehenden ist der Reaktionsverlauf der Bromierung des Chinotoxins festgestellt und die Trennung des dabei entstehenden Gemisches in seine Bestandteile durchgeführt. Meine nächste Aufgabe war nun, die aus den Salzen erhaltenen Basen näher zu charakterisieren und zu untersuchen, ob dieselben wie im Falle des Cinchotoxins tertiärer Natur sind. Ich stellte zu diesem Zwecke die folgenden Versuche an.

1. Versuch, die Base vom S.P. 174° zu methylieren.

Zunächst wurde ein Versuch mit so viel Jodmethyl angestellt, dass, falls die Base sekundär war, das Jodmethylat einer Methylbase entstehen konnte.

Zu diesem Zwecke löste ich 2 gr Base in 10 gr Chloroform und gab dazu das Doppelte der zur Bildung des Jodmethylates einer Methylbase erforderlichen Menge Jodmethyl. Trotz Kühlung mit Eis konnte eine schwache Erwärmung beobachtet werden, wobei die gelbe Farbe der Lösung dunkelrot wurde. Nach einer halben Stunde fiel ein orangeroter Körper aus, der aus Wasser umkrystallisiert einen Schmelzpunkt von 152° zeigte und rötlich gelbe Nadeln darstellte. Um die eventuell gebildete Methylbase von ihrem Jodmethylat zu trennen, wurde das erhaltene Produkt mit Soda gut zerrieben und Rückstand, sowie alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die farblose, ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Stangenkali getrocknet und hierauf der Äther verdunstet. Ein Rückstand von Methylbase konnte nicht beobachtet werden.

Der in Äther ungelöst gebliebene Rückstand (2,2 gr) wurde mit wenig Wasser gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. S.P. 152°. Die Ausbeute betrug 1,9 gr. Die

Chloroformmutterlauge hinterliess beim Verdunsten keinen Rückstand.

Beim Erhitzen der Substanz im Toluolbad auf 104° konnte ein Gewichtsverlust konstatiert werden, der einem Molekül Krystallwasser entspricht. Das wasserfreie Jodmethylat schmilzt bei 158° und zeigt eine dunklere Farbe als das wasserhaltige Produkt.

Die Analysen wurden mit entwässerten Substanzen vorgenommen.

0,1370 gr Substanz lieferten 0,2300 gr CO_2 und 0,0610 gr H_2O
0,1090 gr Substanz lieferten 0,1840 gr CO_2 und 0,0500 gr H_2O
0,1920 gr Substanz lieferten 9,4 ccm N bei 20,9° und 715 mm
0,2040 gr Substanz lieferten 0,1588 gr AgBr + Ag J

Gefunden:	C %	45.79	46.04
	H %	4.98	5.13
	N %	5.31	
	(Br + J) %	38.10	

Berechnet für:

(das Jodmethylat einer CH_3-Base)		(Base + Jodmethyl)	
C %	47.17	C %	46.15
H %	5.18	H %	4.94
N %	5.00	N %	5.12
(Br + J) %	36.98	(Br + J) %	37.91

Diese Zahlen liegen nicht weit auseinander, immerhin weisen die Resultate auf eine blosse Addition von Jodmethyl hin. Um einen untrüglichen Beweis zu liefern, dass sich ein Produkt von der Zusammensetzung: Base + Jodmethyl gebildet hatte, änderte ich den Versuch in der Weise ab, dass ich auf ein Molekül Base nur ein Molekül Jodmethyl anwandte. Das Jodmethylat müsste dann auch in diesem Falle annähernd quantitativ entstehen, während das Jodmethylat einer Methylbase höchstens in der einem halben Molekül Base entsprechenden Menge auftreten konnte. Ausserdem musste in diesem Falle unveränderte Base nachzuweisen sein.

Ich löste also 2 gr Base in 20 gr Chloroform auf und gab dazu die einem Molekül entsprechende Menge Jodmethyl tropfenweise unter Schütteln bei guter Kühlung zu. Erwärmung und Farbenumschlag der Lösung konnten auch diesmal beobachtet werden.

Über Nacht hatten sich kleine, aus gelben Nädelchen bestehende Wärzchen gebildet.

Die Ausbeute betrug 2.3 gr. Die Umsetzung war also quantitativ.

Das so erhaltene Jodmethylat konnte weder mit Sodalösung zerlegt werden, noch gelang es, weiteres Jodmethyl einzuführen. Eine Methylbase konnte daher nicht vorliegen.

2. Verhalten der Base unter den Bedingungen für eine Benzoylierung.

Nach dem Ergebnis der Methylierung durfte eine Benzoylverbindung nicht erhalten werden; trotzdem erschien es mir wichtig, dies durch spezielle Versuche nachzuweisen. Die Fälle, in denen Substanzen, die eine NH- oder eine OH-Gruppe besitzen, sich der Benzoylierung unzugänglich erweisen, sind bekanntlich relativ selten.[1])

2 gr Base wurden in der 10fachen Menge Pyridin gelöst und dazu tropfenweise bei guter Kühlung allmählich ein Überschuss von Benzoylchlorid gegeben. Unter Violettfärbung fand Ausscheidung weisser, glänzender Blättchen statt. Dieselben wurden in Wasser gelöst und die wässrige Lösung mit Natronlauge versetzt. Das dabei ausfallende gelbe Öl nahm ich mit Äther auf. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit festem Stangenkali schieden sich weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 174° aus, die sich als unveränderte Base erwiesen. Die Menge des zurückgebildeten Produktes (0,8 gr) liess darauf schliessen, dass eine Benzoylierung nicht stattgefunden hatte.

[1]) Kehrmann und Bürger: Ber. 29, 1248 (1896).
Denninger: Ber. 28, 1322 (1895).
Claisen: Ann. 291, 106 (1896).

5 gr Base wurden in 50 gr Benzol gelöst, mit Natronlauge unterschichtet und dazu unter starker Kühlung das Doppelte der theoretischen Menge Benzoylchlorid tropfenweise zugefügt. Es fiel sogleich ein weisser Körper aus, der sich jedoch beim Schütteln immer wieder löste, sodass nach beendeter Zugabe des Benzoylchlorids eine klare Lösung vorlag. Dieselbe wurde nun solange mit Kalilauge geschüttelt, bis beim Verdunsten einer Probe kein Geruch von Benzoylchlorid mehr bemerkt werden konnte.

Die Benzollösung wurde nun mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Beim Verdunsten des Benzols schieden sich reichlich weissgelbe Nadeln aus, deren Menge und Schmelzpunkt wiederum auf das Ausgangsmaterial hinwies.

Die Mutterlauge ergab bei längerem Stehen nur noch sehr geringe Mengen eines Öles, das nicht fest erhalten werden konnte.

Auch dieser Versuch ergibt somit, dass die Base einer Benzoylierung nicht zugänglich ist.

3. Verhalten der Base gegen salpetrige Säure.

5 gr Base wurden in 50%iger Essigsäure gelöst und dazu das vierfache der theoretisch verlangten Menge Natriumnitrit, gelöst in Wasser, portionsweise unter Kühlung und Schütteln der Lösung zugegeben. In geringer Menge fand hierbei Ausscheidung eines gelben krystallisierten Körpers statt, der aber nach kurzem Schütteln wieder verschwand. Das Ganze wurde 2 Tage lang stehen gelassen. — Die braun gewordene Lösung wurde nun mit Kalilauge übersättigt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der sich in überschüssigem Alkali wieder löste. Die alkalische Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit Stangenkali getrocknet. Ausser Spuren eines öligen Körpers, der wahrscheinlich unveränderte Base war, hinterliess der Äther nichts.

In die alkalische Lösung leitete ich nun Kohlensäure ein. Es fiel dabei ein rötlichweisser Körper aus, der sich

allmählich zu einem dicken Brei ansammelte. Als Kohlensäure nichts mehr fällte, wurde der Niederschlag abfiltriert und auf dem Tonteller getrocknet.

Der so erhaltene Körper liess sich aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisieren und zeigte dann einen Schmelzpunkt von 132°. Krystallform: schwach rötlich gefärbte, breite dünne Nadeln. Die Krystalle lösten sich in Natronlauge mit gelber Farbe auf.

Die Ausbeute war sehr gut. Die Analyse entsprach einem Isonitrosokörper.

0,0744 gr Substanz lieferten 0,1517 gr CO_2 und 0,0348 gr H_2O
0,1244 gr Substanz lieferten 0,2532 gr CO_2 und 0,0612 gr H_2O
0,1010 gr Substanz lieferten 9,2 ccm N bei 21° und 713 mm
0,1200 gr Substanz lieferten 0,0518 gr AgBr

Gefunden:	C%	55.61	55.51
	H%	5.23	5.50
	N%	9.85	
	Br%	18.47	

Berechnet für $C_{20}H_{23}N_3O_3Br$:

C%	55.42
H%	5.31
N%	9.7
Br%	18.47

Auch dieser Versuch lehrte somit, dass eine sekundäre Base nicht vorlag.

4. Darstellung der Isonitrosoverbindung mittelst Natriumäthylat und Amylnitrit.

5 gr Base wurden in absolutem Alkohol aufgelöst und dazu die zur Bildung der Natriumverbindung gerade notwendige Menge Natriumäthylat gegeben. Wie in analogen Fällen[1]), so trat auch hier bei der Hinzugabe des Natrium-

[1]) Vgl. Brunner: Ber. 33. 3221 (1900); ferner Fussenegger: Ber. 33, 3234 (1904).

äthylates Gelbfärbung ein, wahrscheinlich infolge Bildung der Natriumverbindung. Zu der gelb gefärbten Lösung wurde nun die berechnete Menge Amylnitrit gegeben, wobei unter Erwärmung die gelbe Farbe in eine rotbraune überging. Die Lösung wurde dann 2 Tage sich selbst überlassen und hierauf der Alkohol bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur im Vakuum abdestilliert. Es hinterblieb ein braunes Öl, das sich in Wasser mit hellbrauner Farbe löste. In die so erhaltene Lösung leitete ich bis zur Sättigung Kohlensäure ein. Der in reicher Menge ausfallende gelbe Körper wurde abgesaugt und auf dem Tonteller getrocknet. Aus Methylalkohol umkrystallisiert bildete er schwach rötlich braune Nadeln vom Schmelzpunkt 132°.

Ergebnisse der Analyse:

0,1082 gr Substanz ergaben 0,2197 gr CO_2 und 0,0522 gr H_2O
0,0986 gr Substanz lieferten 9.04 ccm N bei 18.5° und 716 mm
0,1246 gr Substanz lieferten 0,0542 gr AgBr

Gefunden:	C%	55.38
	H%	5.39
	N%	9.80
	Br%	18.81

Auf Grund der Analyse, der Krystallform und des Schmelzpunktes ist dieses Produkt mit dem Vorhergehenden identisch. Die Bildung der Isonitrosoverbindung beweist das Vorhandensein einer: CH_2 . CO-Gruppe in der Base.

5. Hydrazon der Base.

5 gr Base wurden in 50%iger Essigsäure gelöst und dazu 2 gr Phenylhydrazin gegeben. Gleich beim Zusatz desselben trat Rotfärbung ein, die sich mehr und mehr verstärkte; durch einstündiges Erhitzen im Wasserbade wurde die Hydrazonbildung zu Ende geführt. Die erhaltene, tiefrot gefärbte Lösung goss ich zur Gewinnung des freien Hydrazons in überschüssige Natronlauge ein, wobei dasselbe in Form roter harziger Massen ausfiel. Dieselben erstarrten nach

6stündigem Stehen. Beim Pulverisieren nahm das Produkt eine hellbraune Farbe an. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol schied es sich in kleinen gelben Würfeln aus, die sich sowohl bei makroskopischer als auch bei mikroskopischer Betrachtung als einheitlich erwiesen. Der Schmelzpunkt lag bei 178°. Die Analyse ergab die nachstehenden Zahlen:

0,2000 gr Substanz lieferten 0,4620 gr CO_2 und 0,1123 gr H_2O
0,1020 gr Substanz lieferten 0,2370 gr CO_2 und 0,0584 gr H_2O
0,1142 gr Substanz lieferten 12 ccm N bei 20° und 716 mm
0,1460 gr Substanz lieferten 0,0560 gr AgBr

Gefunden:	C%	63.00	63.37
	H%	6.28	6.40
	N%	11.45	
	Br%	16.31	

Berechnet für $C_{26}H_{30}N_4OBr$:

C%	63.16
H%	6.07
N%	11.33
Br%	16.19

Der Analyse zufolge liegt in den gelben Würfelchen das erwartete Hydrazon vor; ein weiterer Beweis, dass in der Base eine Carbonylgruppe zugegen ist.

6. Verhalten von nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol zur Base.

W. v. Miller und Rohde[1]) haben gefunden, dass Piperidinbasen mit freier Imidogruppe beim Versetzen mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol eine Purpurfärbung geben.

Diese Farbenreaktion liefert die Base jedoch nicht.

Alle Versuche zeigen somit, dass in der vorliegenden Base keine Imidogruppe mehr vorhanden ist, sondern dass dieselbe tertiären Charakter besitzt.

---

[1]) Vergl. Brunner: Ber. 33, 3223 (1900).

Ich stellte nun dieselben Versuche mit der Base vom Schmelzpunkt 110° an.

1. Versuch die Base vom S.P. 110° zu methylieren.

5 gr Base wurden in 25 gr Chloroform gelöst und dazu unter Eiskühlung das doppelte der theoretischen Menge Jodmethyl gegeben. Unter merklicher Erwärmung ging dabei die gelbe Farbe der Lösung in eine schwach rote über und alsbald begann die Ausscheidung eines weissen Körpers. Als nach Verlauf von etwa 3 Stunden die Menge desselben nicht mehr zunahm, wurde er abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und dann getrocknet. Das Produkt wurde in einer Menge von 5,4 gr erhalten und schmolz roh bei 149°. Aus Wasser umkrystallisiert bildete es weisse, aus konzentrisch gestellten Nadeln bestehende Wärzchen. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 115°. Weiteres Umkrystallisieren aus Wasser änderte den Schmelzpunkt nicht.

Die ganze Masse wurde nun zunächst mit Sodalösung behandelt und hierauf mit Äther durchgeschüttelt; die ätherische Lösung dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb nichts.

Der in Äther unlösliche Rückstand wurde mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Die so erhaltenen weissgelben Nadeln schmolzen bei 115°.

Ergebnis der Analyse:

0,2120 gr Substanz lieferten 0,3601 gr CO_2 und 0,0963 gr H_2O
0,1210 gr Substanz lieferten 0,2052 gr CO_2 und 0,0552 gr H_2O
0,2112 gr Substanz lieferten 10,2 ccm N bei 20,5° und 715 mm
0,1082 gr Substanz lieferten 0,0846 gr AgBr.

Gefunden:	C %	46.40	46.25
	H %	5.08	5.10
	N %	5.24	
	(J + Br) %	38.26	

Berechnet für:

(ein Jodmethylat der CH_3-Base)		(Base + Jodmethyl)	
C %	47.17	C %	46.15
H %	5.18	H %	4.94
N %	5.00	N %	5.12
(J + Br) %	36.98	(J + Br) %	37.91

Die Analysenresultate passen auch hier besser auf ein Jodmethylat der Base als auf ein Jodmethylat einer Methylbase.

Um ganz sicher zu gehen, wurden 1,4 gr Base in 25 gr Chloroform gelöst und dazu die einem Molekül entsprechende Menge Jodmethyl, in Chloroform gelöst, zugegeben. Die Zugabe des Jodmethyls erfolgte portionsweise bei guter Kühlung unter Schütteln und bei vorgelegtem Kühler.

Eine Ausscheidung konnte vorerst nicht beobachtet werden. Das Ganze wurde über Nacht stehen gelassen, worauf sich am folgenden Morgen gelbweisse Nädelchen in Form kleiner Wärzchen abgeschieden hatten. Nach weiterem 1tägigen Stehen wurden dieselben abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und getrocknet. Sie schmolzen bei 149°. Die Chloroformmutterlauge hinterliess beim Verdunsten des Chloroforms keinen Rückstand.

Das Produkt vom Schmelzpunkt 149° wurde mehrmals aus Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 115°. Die Ausbeute war sehr gut, die Umsetzung quantitativ.

Um zu erkennen, ob tatsächlich das Jodmethylat der ursprünglichen Base vorlag, machte ich noch folgende Versuche:

Das aus Wasser umkrystallisierte Jodmethylat wurde mit Sodalösung behandelt. Eine Abspaltung von Jodwasserstoffsäure gelang nicht, denn das so erhaltene Produkt bildete nach dem Umkrystallisieren aus Wasser wiederum weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 115°.

Auf diese liess ich nun weiteres Jodmethyl einwirken. Es konnte jedoch keine Anlagerung konstatiert werden, denn der Schmelzpunkt 115° deutete auf das unveränderte Jodmethylat.

Um den Wassergehalt des Jodmethylates zu bestimmen, erhitzte ich dasselbe bis zur Gewichtskonstanz im Toluolbad auf 104°.

0,3258 gr Substanz verloren dabei 0,0110 gr an Gewicht. Dies enspricht einem Krystallwassergehalt von einem Molekül.

Die Farbe des entwässerten Produktes war zitronengelb. Es schmolz bei 122°. Beim Zusammenbringen mit wenig Wasser ging die gelbe Farbe wieder in die ursprüngliche weisse über.

Ein Teil des entwässerten Jodmethylates wurde nun aus Wasser umkrystallisiert. Es resultierten dabei weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 115°. Den anderen Teil krystallisierte ich aus Chloroform um und fand einen Schmelzpunkt von 149°. Der verschiedene Schmelzpunkt erklärt sich somit dadurch, dass das Jodmethylat sowohl mit Wasser als auch mit Chloroform zu krystallisieren vermag.

Der Methylierungsversuch zeigte, dass keine Methylierung, sondern eine einfache Anlagerung von Jodmethyl stattgefunden hatte. Es gelang also auch bei dieser Base nicht eine Imidogruppe nachzuweisen.

2. Verhalten der Base unter den Bedingungen für eine Benzoylierung.

Analog wie bei der Base vom Schmelzpunkt 174° löste ich auch diesmal 1 gr Base in der zehnfachen Menge Pyridin auf. Zu dieser Lösung gab ich allmählich unter Kühlung einen Überschuss von Benzoylchlorid. Auch hier beobachtete ich das Auftreten einer Violettfärbung, die nach kurzer Zeit in ein tiefes Weinrot überging. Gleichzeitig fiel ein weisser, derbe glänzende Blättchen darstellender Körper aus. Derselbe wurde abfiltriert, getrocknet und in Wasser gelöst. Natronlauge schied aus dieser Lösung ein hellgelbes Öl ab, das in Äther löslich war. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Stangenkali wurde der Äther zum Teil abdestilliert. Sowie die Lösung eine bestimmte Konzentration erreicht hatte, krystallisierte ein weisser Körper in Form dicker Nadeln vom Schmelzpunkt 110° aus. Auf Grund dieses

Schmelzpunktes und des sonstigen Verhaltens war der Körper mit der ursprünglichen Base identisch. Eine Benzoylierung hatte somit nicht stattgefunden.

Ich machte nun noch eine Benzoylierung nach Schotten-Baumann.

5 gr Base wurden zu diesem Zwecke in 40 gr Benzol gelöst und diese Lösung mit Natronlauge unterschichtet. Hiezu gab ich tropfenweise unter starker Eiskühlung das Doppelte der theoretisch nötigen Menge Benzoylchlorid. Der dabei ausfallende weisse Körper löste sich beim Schütteln immer wieder auf, sodass zum Schluss eine klare Lösung vorhanden war. Diese wurde nun solange mit Kalilauge geschüttelt, bis eine herausgenommene Probe keinen Geruch nach Benzoylchlorid mehr zeigte. Die Benzollösung wurde sodann mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und im Exsikkator stehen gelassen. Über Nacht waren schöne hellgelbe Nadeln auskrystallisiert, deren Schmelzpunkt und sonstiges Verhalten wiederum auf das Ausgangsmaterial hinwies.

Also konnte auch bei diesem Versuch keine Benzoylverbindung erhalten werden.

3. Verhalten der Base gegen salpetrige Säure.

5 gr Base wurden in 50%iger Essigsäure aufgelöst und dazu bei guter Kühlung unter Schütteln das Vierfache der theoretischen Menge Natriumnitrit, gelöst in Wasser, hinzugefügt. Das Ganze liess ich zwei Tage stehen und versetzte dann die zum Schlusse braunrot gewordene Lösung mit soviel Kalilauge, dass sich das anfänglich in geringer Menge ausgeschiedene gelbe Öl wieder löste. Die auf diese Art erhaltene Lösung wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit Stangenkali getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb kein Rückstand. In die alkalische Lösung leitete ich nun bis zur

Sättigung Kohlensäure ein. Der sich in reichlicher Menge abscheidende, hellbraune Körper wurde abfiltriert, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Krystallform: kleine zu Drusen vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 210.

Die Analyse zeigte, dass eine Isonitrosoverbindung gebildet worden war.

0,0824 gr Substanz lieferten 0,1680 gr CO_2 und 0,0412 gr H_2O.
0,2648 gr Substanz lieferten 23.1 ccm N bei 18° und 718 mm.
0,1510 gr Substanz lieferten 0,0658 gr AgBr.

Gefunden:	C%	55.60
	H%	5.59
	N%	9.58
	Br%	18.54

Berechnet für $C_{20}H_{23}N_3O_3Br$:

C%	55.42
H%	5.31
N%	9.7
Br%	18.47.

4. Versuch die Isonitrosoverbindung der Base mittelst Amylnitrit und Natriumaethylat zu erhalten.

3 gr Base wurden in absolutem Alkohol gelöst und dazu die theoretische Menge Natriumäthylat (erhalten durch Auflösen der entsprechenden Menge Natrium in absolutem Alkohol) zugefügt. Infolge Bildung der Natriumverbindung trat auch hier Gelbfärbung ein. Zur Lösung gab ich nun allmählich die berechnete Menge Amylnitrit. Unter Erwärmung färbte sie sich dabei rot. Nach eintägigem Stehen wurde der Alkohol im Vakuum bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur abdestilliert. Das nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbleibende braunrote Öl wurde mit Wasser aufgenommen und bis zur Sättigung Kohlensäure in diese Lösung eingeleitet. Es kam ein hellgelber Körper zur Abscheidung, der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 210° schmolz.

Er erwies sich also identisch mit dem Körper, der bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf die Base erhalten worden war.

Die Analyse ergab dasselbe Resultat:

0,0780 gr Substanz lieferten 0,1581 gr CO_2 und 0,0394 gr H_2O.
0,1742 gr Substanz lieferten 15.8 ccm N bei 21° und 720 mm.
0,1023 gr Substanz lieferten 0,0447 gr AgBr.

Gefunden:	C%	55.28
	H%	5.59
	N%	9.91
	Br%	18.62

Berechnet für $C_{20}H_{23}N_3O_3Br$:

C%	55.42
H%	5.31
N%	9.7
Br%	18.47

5. Hydrazon der Base.

6 gr Base wurden in 50%iger Essigsäure gelöst und dazu ein Überschuss von Phenylhydrazin gegeben. Sofort trat Rotfärbung ein, die sich mehr und mehr verstärkte; durch einstündiges Erhitzen im Wasserbade am Rückflusskühler wurde die Hydrazonbildung zu Ende geführt. Zur Gewinnung des freien Hydrazons goss ich die tiefrote Lösung in überschüssige verdünnte Kalilauge. Das abgeschiedene rotbraune Öl wurde im Verlaufe von etwa 7 Stunden fest. Der Körper liess sich aus Alkohol umkrystallisieren und wurde so in kleinen derben Nädelchen vom Schmelzpunkt 72° erhalten.

Die Ausbeute an reinem Hydrazon war gut.

Der Analyse zufolge lag in den gelben Nadeln das erwartete Hydrazon vor.

0.1124 gr Substanz lieferten 0.2610 gr CO_2 und 0,0623 gr H_2O.
0,1500 gr Substanz lieferten 0,3479 gr CO_2 und 0,0824 gr H_2O.
0,1280 gr Substanz lieferten 13,4 ccm N bei 21° und 720 mm.
0,1662 gr Substanz lieferten 0,0637 gr AgBr.

Gefunden:	C%	63.23	63.25
	H%	6.20	6.14
	N%	11.44	
	Br%	16.31	

Berechnet für $C_{26}H_{30}N_4OBr$:

C%	63.16	
H%	6.07	
N%	11.33	
Br%	16.19	

6. Verhalten von nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol zur Base.

Ebenso wie bei der Base vom Schmelzpunkt 174° trat auch hier beim Versetzen der alkoholischen Lösung der Base mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol keine Rotfärbung ein.

Alle Versuche, die sowohl mit der Base vom Schmelzpunkt 174° als auch mit der Base vom Schmelzpunkt 110° gemacht wurden, deuten also darauf hin, dass diese Basen keinen sekundären, sondern tertiären Charakter besitzen. Wie schon in der Einleitung dargelegt wurde, ist diese Tatsache vorläufig durch eine „innere Alkylierung“ gedeutet worden.

Um dem Einwande zu begegnen, dass die erwähnten Komplikationen — die Bildung tertiärer Basen — eventuell in dem Arbeiten mit heissen Lösungen[1]) ihren Grund haben, änderte ich bei diesbezüglichen Versuchen die Darstellung der Basen in der Weise ab, dass ich die kalte Lösung der Salze in ebenfalls kalte Natronlauge einfliessen liess. Die

[1]) Siehe die Fussnote auf Seite 18.

so erhaltenen Basen erwiesen sich jedoch auf Grund ihres Schmelzpunktes und ihrer Krystallform als identisch mit den bei Anwendung von heisser Natronlauge erhaltenen Basen.

Nun erhob sich noch die Frage, ob bei Einwirkung von Alkalien sofort tertiäre Basen gebildet werden oder ob sich vielleicht bei Innehaltung geeigneter Bedingungen zunächst die normalen sekundären Basen erhalten lassen.

Zu diesem Zweck rührte ich, analog wie dies Königs bei der Darstellung des Äthyl-Chinuclidins getan hat[1]) unter Eiskühlung die Lösung der Salze A und B in überschüssige Sodalösung ein. Die sich in beiden Fällen ausscheidenden gelben Öle wurden sofort mit Äther aufgenommen, die ätherischen Lösungen mit destilliertem Wasser solange ausgeschüttelt, bis Silbernitrat keine Trübung mehr erzeugte und dann stehen gelassen. Aus diesen Lösungen schied sich auch nach dem teilweisen Abdestillieren des Äthers nichts aus. Es konnte also kein bromwasserstoffsaures Salz gebildet worden sein, da sich dieses in Äther offenbar ausgeschieden haben müsste.

Nach dem Trocknen der ätherischen Lösungen mit Stangenkali hinterliessen dieselben beim Verdunsten die den Salzen A und B entsprechenden Basen vom Schmelzpunkt 174° resp. 110°.

Es steht somit fest, dass bei Einwirkung von Alkalien auf die Salze A und B sofort tertiäre Basen entstehen. Den Salzen A und B selbst, liegt jedoch noch eine sekundäre Base zu Grunde. Hiefür spricht erstens die Zusammensetzung dieser Salze; zweitens konnte dies für Salz A[2]) dadurch bewiesen werden, dass es gelang, ein Nitrosoprodukt der demselben zu Grunde liegenden Base zu erhalten. Die Gewinnung desselben geschah in folgender Weise.

5 gr Salz A wurden in 50%iger Essigsäure aufgelöst und dazu bei guter Kühlung und unter Schütteln etwas mehr als die theoretische Menge Natriumnitrit gegeben.

[1]) Königs, Ber. 37, 3244.

[2]) Die Durchführung des entsprechenden Versuches mit Salz B war wegen Mangel an Material nicht mehr möglich.

Das Ganze wurde zwei Tage stehen gelassen und die zuletzt braunrot gewordene Lösung mit Natronlauge übersättigt. Das dabei ausfallende braune Öl wurde von der essigsauren Lösung getrennt und mit Wasser verrührt. Nach kurzer Zeit erstarrte es zu einem braunen amorphen Pulver vom Schmelzpunkt 108°. Wenn es auch nicht gelang, dasselbe krystallisiert zu erhalten, so stand doch fest, dass es eine Nitrosoverbindung war. Dafür sprach vor allem seine Unlöslichkeit in Alkalien. Ferner entwickelte es beim Erwärmen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure Dämpfe von Brom und salpetriger Säure, und gab die Liebermann'sche Nitrosoreaktion.

Untersuchung der von den bromwasserstoffsauren Salzen stammenden Restmutterlauge.

Wie oben erwähnt worden ist, war die Ausbeute an krystallisierten, bromwasserstoffsauren Salzen erheblich geringer als nach der Theorie zu erwarten gewesen wäre. Beim ersten Bromierungsversuch in grösserem Masstabe betrug sie 78.81 %; beim zweiten Versuch sogar nur 47.23 %.

Da nun aus der Mutterlauge weiteres krystallisiertes bromwasserstoffsaures Salz auch bei monatelangem Stehen nur noch in unbedeutenden Mengen ausfiel, bemühte ich mich zunächst krystallisierte Salze mit anderen Säuren herzustellen.

Durch Fällen mit alkoholischer Pikrinsäure erhielt ich einen gelben, festen Körper. Beim Versuch, denselben krystallisiert zu erhalten, fiel derselbe jedoch stets entweder ölig oder amorph aus. Ich machte daher aus einem aus verdünnten Alkohol abgeschiedenen ebenfalls amorphen Präparat in der üblichen Weise die Base frei. Dieselbe kam jedoch ebenfalls ölig zur Abscheidung und konnte auf keine Art fest erhalten werden.

In gleicher Weise stellte ich Versuche mit dem weinsauren- und oxalsauren Salz an, kam jedoch auch hier nicht zum Ziel.

Schliesslich dampfte ich einen Teil der Lauge auf dem Wasserbade bis zur Trockne ein, nahm den Rückstand mit Wasser auf und dampfte abermals ab. Während des Eindampfens konnte man vorübergehend ganz schwach den Geruch von Bromwasserstoffsäure wahrnehmen.

Der verbleibende feste Rückstand war nicht krystallisiert, sondern stellte ein festes amorphes Produkt dar, das zwischen 100° und 110° schmolz. Beim Berühren mit wenig Wasser wurde der Körper ölig. Auch aus anderen Lösungsmitteln konnte er nicht krystallisiert erhalten werden.

Um zur Base zu gelangen, löste ich das Produkt in Wasser und rührte die Lösung in überschüssige, heisse Natronlauge ein. Das dabei ausfallende braune Öl wurde nach dreistündigem Stehen fest und stellte dann nach dem Zerreiben ein gelbes Pulver dar. Auch hier gelang es jedoch nicht, die so erhaltene Base, die bei 92° schmolz, krystallisiert zu bekommen.

Da Jodmethylate oftmals sehr schön krystallisieren, so versuchte ich nunmehr aus dieser Base ein Jodmethylat zu erhalten.

5 gr Base wurden in 30 gr Chloroform gelöst und dazu etwas mehr als die theoretische Menge Jodmethyl gegeben. Das Eintreten einer Reaktion konnte an der schwachen Erwärmung der Lösung, sowie an dem Übergang der gelben Farbe in eine braunrote erkannt werden. Nach zwei Tagen hatte sich ein braunes Öl abgeschieden, das jedoch durch Stehen allein nicht fest erhalten werden konnte. Ich versuchte daher dies durch Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln zu erreichen. Es fiel jedoch immer als Öl aus; die günstigsten Erfolge erzielte ich mit Alkohol. Auch hier kam das Produkt zwar zunächst ölig zur Abscheidung, wurde jedoch beim Stehen über Nacht fest. In den krystallisierten Zustand konnte es jedoch trotz vieler Versuche nicht übergeführt werden.

Aus der Mutterlauge konnten also keine definierten Produkte mehr erhalten werden.

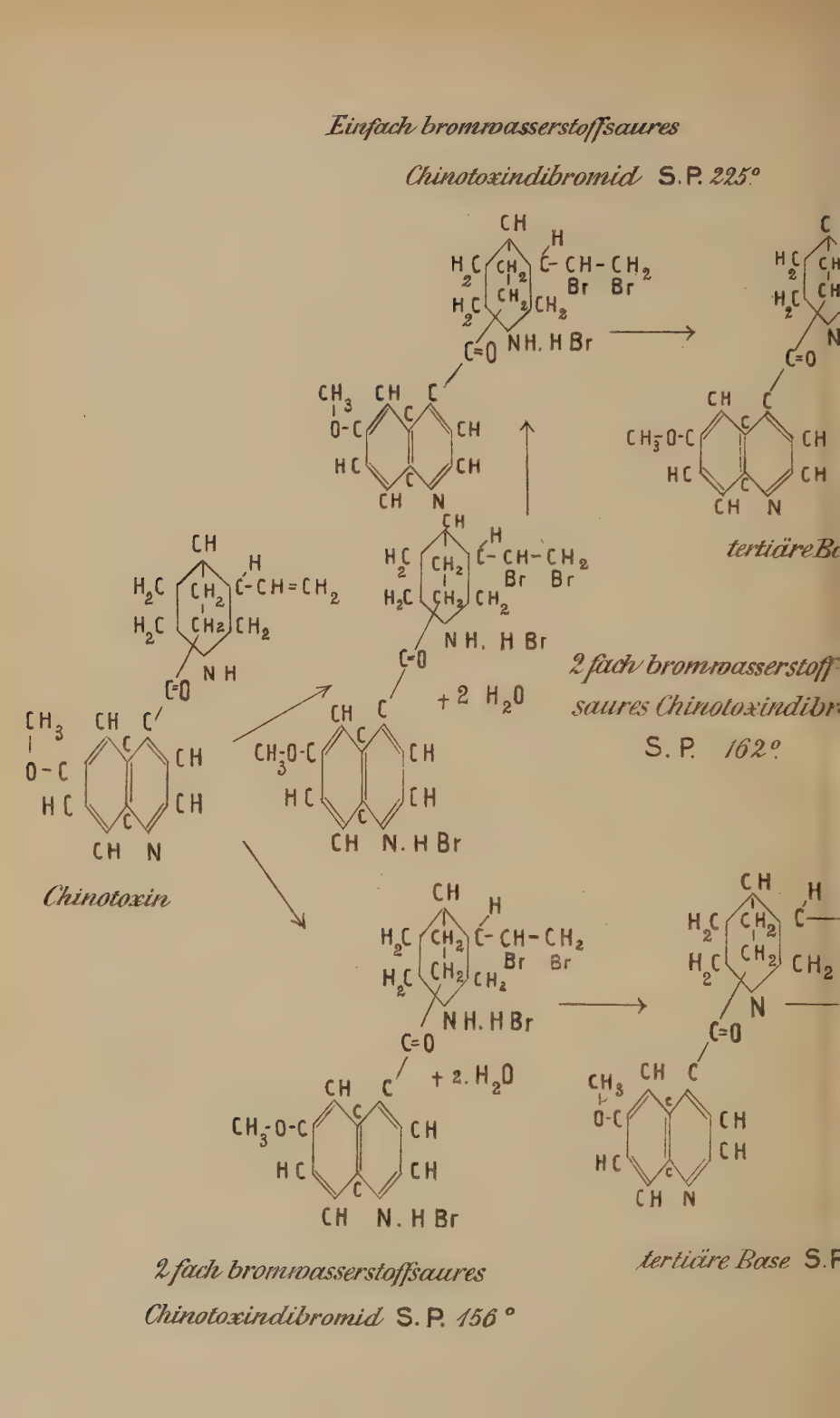
Ergebnis.

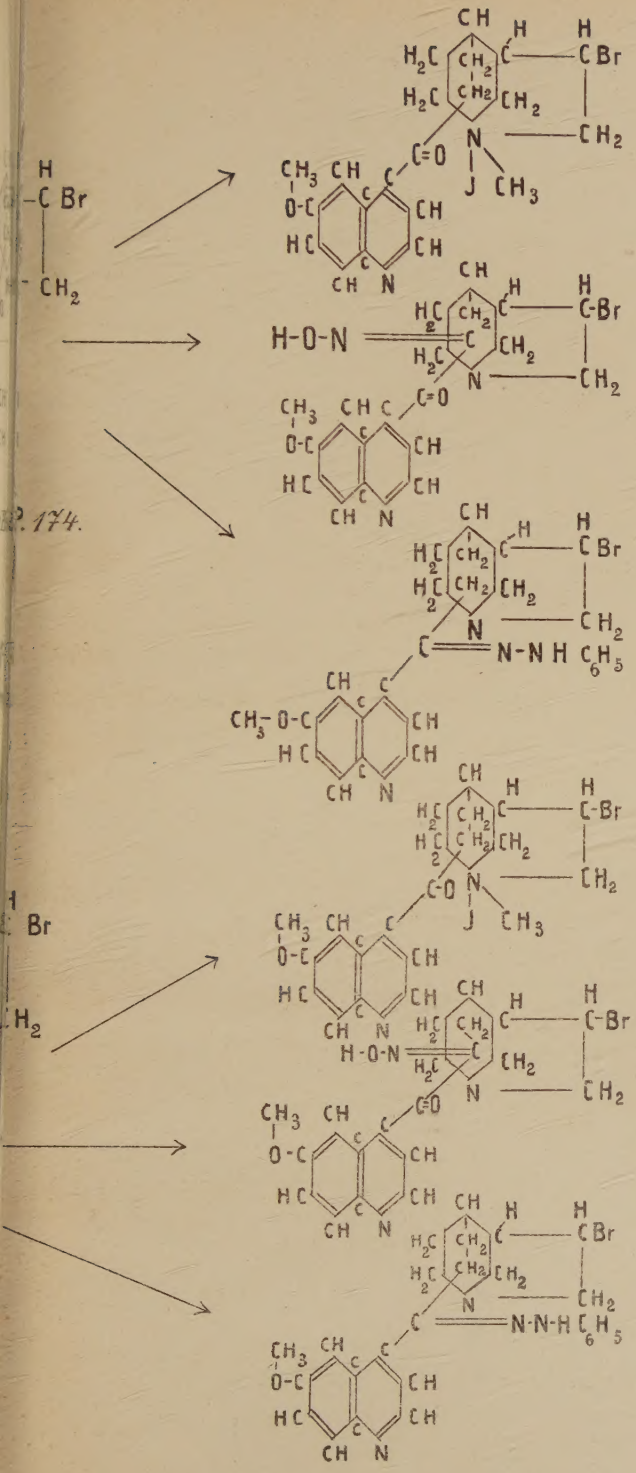
1. Die Bromierung des Chinotoxins lässt sich am besten in bromwasserstoffsaurer Lösung unter Zusatz von Alkohol ausführen.

2. Die eigentliche Bromierung verläuft normal: Die Vinylgruppe lagert zwei Atome Brom an, und indem an die beiden Stickstoffatome je ein Molekül Bromwasserstoffsäure tritt, entstehen 2 isomere mit 2 Molekülen Wasser krystallisierende Salze.

3. Beim Versuch, das Chinotoxindibromid aus den Salzen zu erhalten, entstehen Basen von der Zusammensetzung: $C_{20}H_{24}N_2O_2Br$. Dieselben entsprechen aber nicht den normalerweise zu erwartenden Basen, sondern sie sind tertiär. Bewiesen wird dies durch die Bildung von Jodmethylaten der Zusammensetzung: $[C_{20}H_{24}N_2O_2Br + CH_3J]$, sowie durch den negativen Ausfall der Versuche, die Base zu benzoylieren, oder in Nitrosoverbindungen überzuführen.

Die Übersichtstabelle auf der nächsten Seite zeigt den genetischen Zusammenhang der Hauptprodukte meiner Arbeit, unter der Annahme, dass die tertiären Basen durch eine „innere Alkylierung“ gebildet wurden.


Einfach bromwasserstoffsaures
Chinotoxindibromid S.P. 225°
NH. H Br
+ 2 H2O
tertiäre Ba
2 fach bromwasserstoff
saures Chinotoxindibr
S. P. 162°
Chinotoxin
+ 2. H2O
2 fach bromwasserstoffsaures
Chinotoxindibromid S. P. 156°
tertiäre Base S.P

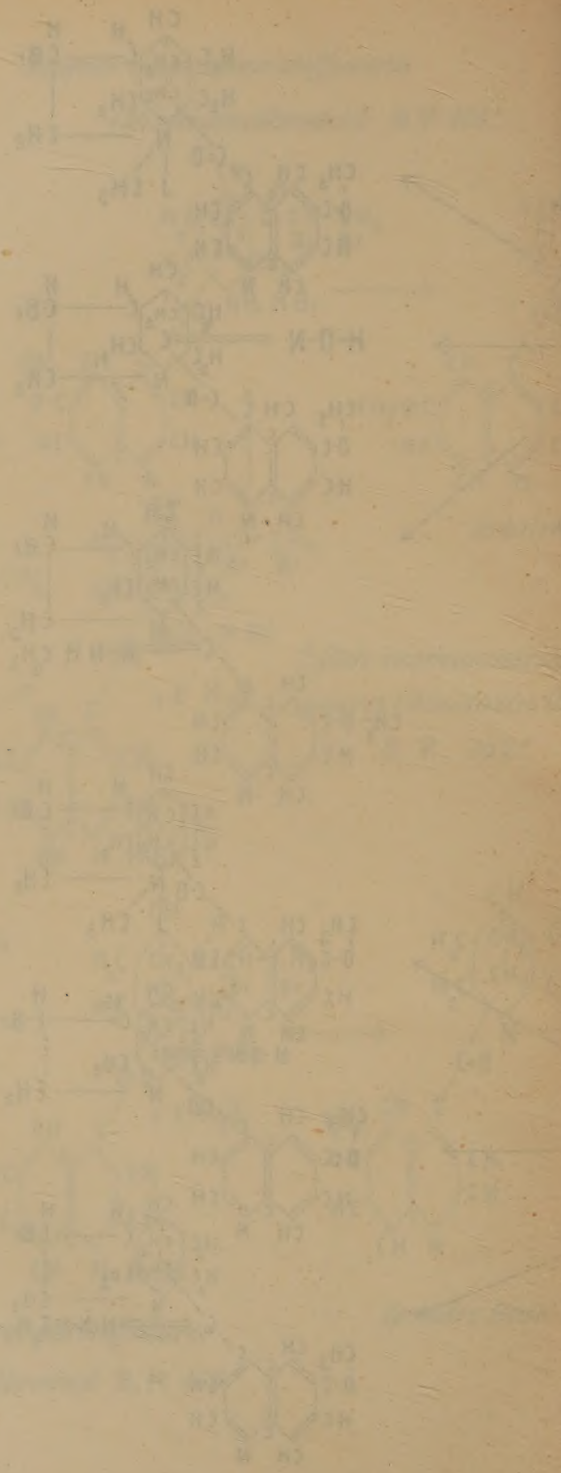


S. P. 152°
Jodmethylat der Base v. S. P. 174°

S. P. 132°
Isonitrosoverbindung der Base v. S. P. 174°

S. P. 178°
Hydrazon der Base v. S. P. 174°

S. P. 115°
Jodmethylat der Base v. S. P. 110°

S. P. 210°
Isonitrosoverbindung der Base v. S. P. 110°

S. P. 72°
Hydrazon der Base v. S. P. 110°